

MÁRK LÁSZLÓ DR.¹, PARAGH GYÖRGY DR.²¹Békés Megyei Képviselő-testület Pándy Kálmán Kórház II. Belgyógyászat-Kardiológia, Gyula; ²Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék

LIPIDSZINTCSÖKKENTŐ KEZELÉS A STATINOKON TÚL – A NIKOTIN- SAV HELYE A TERÁPIÁBAN

A STATINOK, MINT GYÓGYSZERCSOPORT, AZ UTÓBBI MÁSFÉL-KÉT ÉVTIZED ALATT A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ EGYIK LEGFONTOSABB GYÓGYSZERCSOPORTJA LETT. TANULMÁNYOK SORA IGAZOLJA A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEKRE ÉS AZ ÖSSZHALÁLOZÁSRA KIFEJTETT KEDVEZŐ HATÁSUKAT, ÉS EZT MEGERŐSÍTETTE A KÖZEL 130 EZER BETEG ADATAIT ELEMZŐ CHOLESTEROL TREATMENT TRIALIST COLLABORATION (CTTC) METAANALÍZIS. AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTÉSÉBEN A STATINOK HATÁSÁT JELENTŐSEN TUDJA ERŐSÍTENI AZ EZETIMIBBEL VALÓ KOMBINÁCIÓ. UGYANAKKOR NEM FELEJTKEZHETÜNK MEG ARRÓL, HOGY A MAI LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSI GYAKORLATBAN AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CÉLÉRTÉKÉNEK ELÉRÉSE UTÁN TÖREKEDNI KELL A REZIDUÁLIS LIPID KOCKÁZAT CSÖKKENTÉSÉRE IS, AZAZ A HDL-KOLESZTERIN ÉS A TRIGLICERIDSZINTEK OPTIMALIZÁLÁSÁRA. ERRE AZ ELSŐNEK VÁLASZTANDÓ, ELSŐDLEGESEN AZ LDL-KOLESZTERINSZINTRE HATÓ, STATIN (VAGY STATIN+EZETIMIB) MELLÉ ADOTT FIBRÁT VAGY NIKOTINSAV ALKALMAS.

A NIKOTINSAV (NIACIN) MÁR ÖT ÉVTIZEDE SZEREPEL A LIPIDCSÖKKENTŐ TERÁPIÁBAN, DE KEDVEZŐ LIPIDMODULÁLÓ HATÁSAI ELLENÉRE NEM SIKERÜLT JELENTŐS SZEREPET NYERNIE. AZ ELHÚZÓDÓ FELSZÍVÓDÁSÚ (ER) FORMÁJA AZ EZETIMIBHEZ HASONLÓ HATÉKONYSÁGGAL CSÖKKENTI AZ LDL-C-SZINTET, VALAMINT JÓL EMELI A HDL-KOLESZTERIN- ÉS CSÖKKENTI A TRIGLICERIDSZINTET, AMI A KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁS REDUKCIÓJÁBAN IS REALIZÁLÓDIK. ELTERJEDÉSÉT A GYAKORI KIVÖRÖSÖDÉS (FLUSHING) ELŐFORDULÁSA AKADÁLYOZZA, AMIT JELENTŐSEN CSÖKKENT AZ ÚJ KIFEJLESZTÉSŰ LAROPIPRANT, A NIACIN ÁLTAL INDUKÁLT VAZODILATÁCIÓBAN SZEREPET JÁTSZÓ PROSZTAGLANDIN D2 DP1 RECEPTOR ERŐS ÉS SZELEKTÍV ANTAGONISTÁJA.

Kulcsszavak: prevenció, LDL-koleszterin, statin, ezetimib, niacin

LIPID LOWERING THERAPY AFTER STATINS – THE ROLE OF NICOTINIC ACID. IN THE LAST TWO DECADES THE GROUP OF STATINS HAS BECOME ONE OF THE MOST IMPORTANT DRUGS OF THE CARDIOVASCULAR PREVENTION. THEIR FAVORABLE EFFECT ON CARDIOVASCULAR EVENTS AND TOTAL MORTALITY WAS PROVED BY A SERIES OF STUDIES, AND HAS BEEN AFFIRMED BY THE CHOLESTEROL TREATMENT TRIALIST COLLABORATION (CTTC) META-ANALYSIS WHICH INVOLVED DATA OF NEARLY 130.000 PATIENTS. THE LDL-CHOLESTEROL LOWERING EFFECT OF STATINS COULD BE POTENTIATED BY EZETIMIBE. IT HAS TO BE MENTIONED, THAT NOWADAYS AFTER SUCCESSFUL ATTAINMENT OF LDL-CHOLESTEROL TARGET FOLLOWING LIPID LOWERING THERAPY WE SHOULD STRIVE AT DECREASING THE RESIDUAL LIPID RISKS, I.E. TO OPTIMIZE HDL-CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE LEVELS. THIS CAN BE DONE ADDING TO THE FIRST CHOICE STATIN (OR STATIN+EZETIMIBE) THERAPY AFFECTING MAINLY THE LDL-CHOLESTEROL, FIBRATE OR NICOTINIC ACID.

NICOTINIC ACID (NIACIN) HAS BEEN BEING A PART OF LIPID LOWERING THERAPIES FOR 50 YEARS; HOWEVER IT DID NOT ACHIEVE A SIGNIFICANT ROLE YET DESPITE ITS FAVORABLE LIPID MODULATION EFFECTS. ITS EXTENDED RELEASE (ER) FORM DECREASES THE LDL-CHOLESTEROL TO A SIMILAR DEGREE AS EZETIMIBE, IS SURPRISINGLY EFFECTIVE IN INCREASING HDL-CHOLESTEROL LEVEL AND DECREASING TRIGLYCERIDE LEVELS, AND APPEARS TO DECREASE THE CARDIOVASCULAR MORTALITY, TOO. ITS SPREAD WAS HINDERED BY THE FREQUENT OCCURRENCE OF FLUSHING, WHICH CAN BE SIGNIFICANTLY REDUCED BY THE USE OF THE NEWLY DEVELOPED LAROPIPRANT, A STRONG SELECTIVE ANTAGONIST OF PROSTAGLANDIN D2 DP1 RECEPTOR INVOLVED IN NIACIN INDUCED VASODILATATION.

Keywords: prevention, LDL-cholesterol, statin, ezetimibe, niacin

A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS ELSŐNEK VÁLASZTANDÓ GYÓGYSZEREI A STATINOK

Mivel a szív- és érrendszeri betegségek okozzák a legtöbb halálesetet, ezen betegcsoport kezelése és megelőzése elsődleges fontosságú az orvosi gyakorlatban. A kardiovaszkuláris prevenció egyik alapeleme a lipidszintcsökkentő terápia, és ennek, az utóbbi másfél évtized nagy vizsgálatai alapján, elsőnek választandó gyógyszerei a statinok. Ma már általánosan elfogadott a kardiovaszkuláris események előfordulási gyakorisága és az LDL-koleszterinszint közötti összefüggés a primer és szekunder prevencióban egyaránt. A nagy betegszámon statinokkal végzett vizsgálatok alapján képzett, ezt igazoló regressziós egyenesek mögött, figyelembe véve a vizsgálatok betegségeit és betegégeit, az egész Bizonyítékokon Alapuló Orvoslás legalaposabban bizonyított összefüggése áll (1).

A terápiás ajánlásokban az LDL-koleszterin célértékek elérése kiemelt helyen szerepel, ennek ellenére, bár a tendencia javuló, ez még messze áll a kívánatostól, a nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegek esetén is legfeljebb a betegek felében valósul meg (2–9).

A Cholesterol Treatment Trialist Collaboration (CTTC) 14 randomizált, statinnal végzett tanulmány alapján, 90.056 egyén adatait elemezve azt igazolta, hogy 1 mmol/l LDL-C-szint

csökkenés a major kardiovaszkuláris események 21%-os csökkenését eredményezi (10).

2010-ben került közlésre az új CTTC-metaanalízis, amelyben már szerepeltek az 5 évvel korábbi elemzés óta bemutatott új vizsgálatok is (11). Ebben 129.526 beteg elemzése alapján azt állapítják meg, hogy 1 mmol/l LDL-koleszterinszint-csökkentés 10%-kal csökkenti az összhalálozást és mintegy 1/5-ével a nagyér események gyakoriságát (1. ábra). Ez utóbbiak terén 40–50%-os javulás érhető el az LDL-koleszterinszint 2–3 mmol/l-es csökkentésével.

Mivel az utóbbi néhány évben sok olyan vizsgálatot közöltek, amelyekben a hagyományos, szokásos dózisú és a nagy dózisú intenzív statinkezelés hatását hasonlították össze, az új analízisben ezen két kezelési forma összevetése is helyet kapott. Eszerint 36.692 beteg adatainak elemzése alapján kijelenthető, hogy 1 mmol/l LDL-koleszterinszint csökkentéssel további 26%-kal lenne csökkenthető a nem halálos szívinfarktus és koronária halálozás, 26%-kal a stroke, 34%-kal a koronária revaszkularizáció gyakorisága. Az is megerősítésre került, hogy a statinok kedvező hatása a kiindulási LDL-koleszterinszinttől függetlenül kimutatható, ami, ha továbbgondoljuk, arra a megállapításra vezet, hogy minden szívbetegnek kapnia kell statint.

Gould és munkatársai 216 616 egyént magába foglaló 62 randomi-

zált lipidcsökkentő tanulmány metaanalízisét elvégezve azt állapították meg, hogy 1 mmol/l-es LDL-C csökkentés az AMI és instabil angina gyakoriságát 27%-kal, az iszkémiás szívbetegség okozta halálozást pedig 28%-kal csökkenti (12).

Az LDL-koleszterinszint csökkentésében a statinok mellett igen hasznos lehetőséget jelent az ezetimib alkalmazása. A statinhoz adott ezetimib a ráadás 25–30%-os LDL-koleszterinszintcsökkentő hatással különösen az igen nagy kockázatú betegek esetében kitűzött 1,8 mmol/l célérték eléréséhez elengedhetetlen. A több mint 9 ezer vesebeteg ezetimib és simvastatin alkalmazásával történt, 2010-ben a amerikai nefrológusok kongresszusán bemutatott Study of Heart and Renal Protection (SHARP) vizsgálat kedvező eredményei eloszlatták az ezetimib adásával kapcsolatban felmerült kételyeket, a korábbi várakozásoknak megfelelően igazolódott, hogy a szer nemcsak a lipidszinteket, hanem a klinikai eseményeket is csökkenteni képes (<http://www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/>).

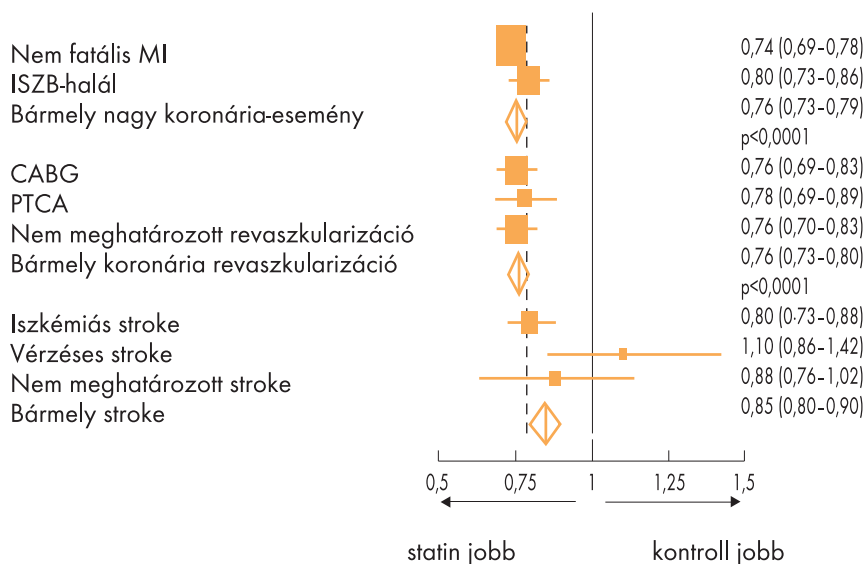
A célértékek elérésének fontosságát fel nem adva, érdemes az optimális lipidértékek eléréséről beszélni. Ebben a kifejezésben az LDL-koleszterinen túl benne van az ajánlásokban másodlagos lipidcélként megjelölt HDL-koleszterin és a harmadlagosnak megadott trigliceridszint is.

A HDL-koleszterinszint emelésének jelentőségét az húzza alá, hogy egy metaanalízis szerint 1 mg/dl (0,026 mmol/l) HDL-növekedés az ISZB rizikóját férfiakban 2%-kal, nőkben 3%-kal csökkenti (13).

A magas trigliceridszint is önálló rizikófaktorának tartható (14). Azt, hogy a csökkentésével kedvezően befolyásolhatjuk a klinikai kimenetelt vitatják, de Sarwar és munkatársai 29 prospektív tanulmányban, 262 525 egyén adatait elemezve azt állapítják meg, hogy a magas trigliceridértékkel rendelkező egyéneknél jelentősen nő az ISZB rizikója az alacsony értékkel rendelkezőkhöz képest, függetlenül a nemtől, a követés időtartamától és az éhomi státustól (15). A PROVE IT-TIMI-tanulmány utólagos elemzése szerint a trigliceridszint 0,11 mmol/l csökkenése az ISZB incidenciáját 18%-kal csökkentette (16).

Brown és munkatársai 23 tanulmány metaanalízise alapján azt állapították

1. ÁBRA: 1 MMOL/L LDL-KOLESZTERINCSÖKKENÉS HATÁSA A NAGYÉR ESEMÉNYEK GYAKORISÁGÁRA AZ ÚJ CTTC-BEN 21 VIZSGÁLAT, 129.526 BETEG ADATAI ALAPJÁN



meg, hogy az LDL-koleszterinszint 40%-os csökkentésén túl a HDL-koleszterin 30%-os emelésével az elérhető rizikócsökkenés akár 70%-os is lehet (17).

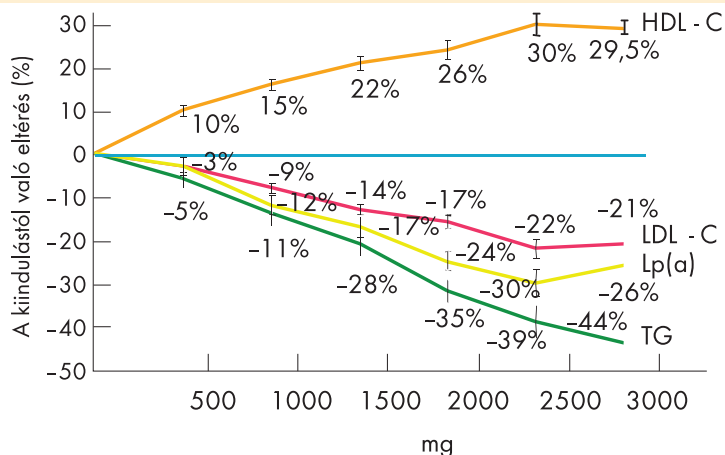
Az egyes lipid összetevők szintjének hatását nem könnyű önmagukban értékelni, hiszen az anyagcseréjük egymással szorosan összefügg. A legjelentősebb összefüggés a magas trigliceridszint és az alacsony HDL-koleszterinszint között van. A magas LDL-koleszterinszint kezelésének gyógyszerei a statinok, illetve azok ezetimibbel való kombinációja. Az LDL-koleszterin célérték elérése vagy optimalizálása után következne a HDL-koleszterinszint emelése és a trigliceridszint csökkentése. Hazai felmérés szerint az LDL-koleszterin célérték elérése után a betegek 31%-ának magas maradt a triglicerid-, és 48%-ának alacsony a HDL-koleszterinszintje (18). Ez utóbbi paraméterek javítása fibráttal és nikotinsavval érhető el.

A NIKOTINSAV LIPIDMODULÁLÓ HATÁSA ÉS HATÁSMECHANIZMUSA

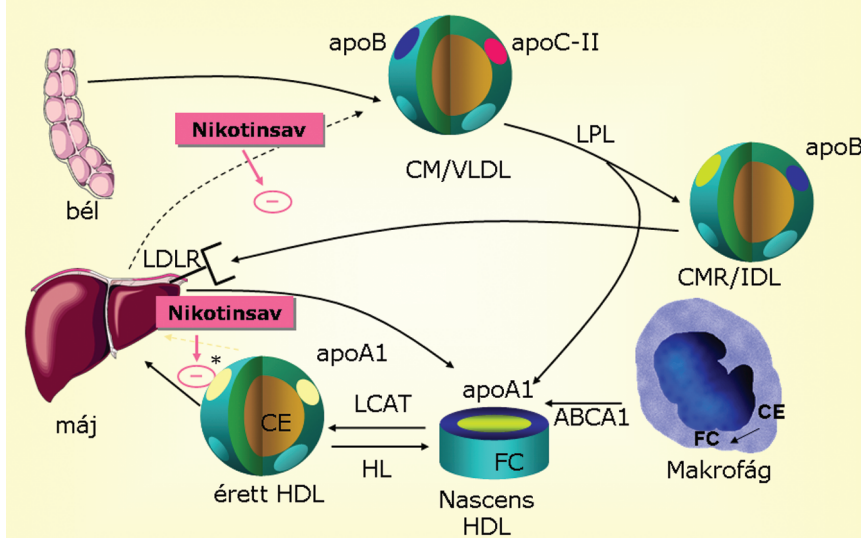
A nikotinsav a vízoldékony B-vitaminok egyik fajtája, másik elfogadott neve a niacin. Már öt évtizede megjelent a lipidszintcsökkentő gyógyszerek palettáján, de széles körű elterjedése nem történt meg. A Magyarországon régóta forgalomban lévő Acidum nicotinicum hatóanyagtartalma igen kicsi (50 mg/tabl.), a minimálisan hatásos fél vagy egy gramm bevételéhez napi közel félegy doboznyi mennyiség bevételére lenne szükség, ami nagy valószínűséggel legalább égő jellegű gyomorpanaszt okozna. A nikotinsav származékai közül hazánkban kapható az acipimox (Olbetam), ami nem elhúzódó felszívódású, hanem a nikotinsav derivátuma. E molekula kifejlesztésével az volt a cél, hogy ritkább legyen a kedvezőtlen mellékhatások gyakorisága, ami azonban a hatékonyságot is csökkentette. A szer nem terjedt el a terápiában.

A külföldön hozzáférhető elhúzódó felszívódású nikotinsav, a niacin ER igen kedvező lipidmoduláló hatással rendelkezik (2. ábra), a jelentős triglicerid, LDL-koleszterinszint csökkentő és HDL-koleszterinszint emelő tulajdonságok mellé kiemelendő, hogy csökkenti a lipoprotein(a) szintjét is (19).

2. ÁBRA: AZ EXTENDED-RELEASE Niacin HATÉKONYSÁGA



3. ÁBRA: A NIKOTINSAV HATÁSMECHANIZMUSA



*GÁTOLJA AZ FFA SZINTÉZIST, ESZTERIFIKÁCIÓT, AZ APOA1 FELVÉTELT, DE NEM GÁTOLJA A CE FELVÉTELT. FOKOZZA AZ APOB POSTTRANSLÁCIÓS DEGRADÁCIÓT

Az acidum nicotinicum gátolja a zsírszövetekben a hormonszenzitív lipáz működését, csökkenti a májban a szabad zsírsav és a triglicerid termelődését, gátolja a szabad zsírsav észterifikációját és elősegíti az apolipoprotein B degradációját. Ezen kívül csökkenti az apoA1 eltávolítását a HDL-ből és csökkenti a HDL részecskék lebontását a májban (3. ábra). Ezek együttesen járulnak hozzá a HDL-koleszterinszint emelő és a trigliceridszint csökkentő hatásokhoz. Ugyanakkor a niacin gátolja a VLDL átalakulását LDL-lé, ami az LDL-koleszterinszint csökkentő hatást magyarázza. Egyidejűleg az LDL-partikulumok alakj megosztását a small-denz felől kevésbé aterogén a large-light formák felé tolja át (20, 21). A nikotinsav lehetséges mellékhatásai: bőrpír, tápcsatornai panaszok, vala-

mint az AST, az ALT, az éhgyomri vércukorszint, a húgysavszint, illetve a kreatináz emelkedés, ezek közül az egyik legkellemetlenebb a kivörösödés. Az elhúzódó felszívódású (Extended Release) készítmények ilyen jellegű kedvezőtlen hatása ritkább, de számottevő marad, és a betegek életminőségét jelentősen rontja. A bőrpír kialakulásában a dermális makrofágok aktiválásán keresztül az arachidonsav termelés fokozása, a ciklooxygenáz serkentése és a prosztaglandin PgE2 és PgD2 felszabadulása játszik jelentős szerepet (22).

NIKOTINSAVVAL VÉGZETT KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Az egyik legelső ezzel foglalkozó tanulmányban, a Coronary Drug Projectben 1966 és 1975 között 6,2 éves át-

lagos követéssel hagyományos felszívódású, gyorsan felszabaduló acidum nicotinicum monoterápiával kezelték korábban miokardiális infarktuson átesett egyéneket. A nemhalálos szívinfarktus, a koszorúér-betegség és a halálozás 16%-kal, az akut miokardiális infarktus 26%-kal, a stroke és a TIA 21%-kal, az újonnan kialakult angina 21%-kal, a kardiovaszkuláris revaszkularizációs beavatkozások gyakorisága 54%-kal csökkent a placebo-csoporthoz képest (23). 15 éves követéssel, közel 9 évvel a tanulmány befejezése után a nikotinsavat szedő csoportban szignifikánsan, 11%-kal volt alacsonyabb a halálozás ($p < 0,0004$) (24).

A FATS- (Familial Atherosclerosis Treatment Study) tanulmányban niacin+ statin niacin+epesavkötő kombinációját használták ismert ISZB-s férfiakon koronarográfiával igazolt szűkületek progressziója és a lipidszintek összefüggésének vizsgálatára, és azt találták, hogy az intenzív lipidcsökkentő kezelés mérsékli az érszűkület progresszióját (25). A HATS- (HDL-Atherosclerosis Treatment Study) tanulmányban 160 ISZB-s beteget kezeltek 3 évig, kettős vak, placebokontrollált módon. A betegek HDL-koleszterinszintje alacsony volt, férfiakban 0,9, nőkben 1,15 mmol/l alatt. A betegek egyik csoportja niacint+simvastatint kapott a másik csoport niacint+placebót. A niacint+simvastatint szedő csoportban koronária angiográfiával regressziót figyeltek meg, míg a simvastatin helyett placebót szedő csoportban az atherosclerosis progresszióját észlelték. A niacin+simvastatin kezelés az ateroszklerózis kedvező befolyásolása mellett jelentős mértékű klinikai esemény csökkenést is eredményezett (26).

Az ARBITER 2- (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) tanulmányban a carotis intima media vastagságát vizsgálták 149 ismert alacsony HDL-koleszterinszintű koszorúér-betegben. A betegek egyik csoportja ER niacin+ statin, a másik pedig placebo+statin-kezelést kapott. A 12 hónapos követés alatt a csak statint kapók csoportjában szignifikáns progressziót figyeltek meg, míg a niacin+statin csoportban is progresszió volt, de az nem bizonyult szignifikánsnak (27). Az ARBITER 3-ban 12 hónappal megnyújtották a vizsgálatot és azt tapasztalták, hogy a

hosszabb, kétéves, niacin ER+statin kezelés mellett szignifikáns volt a carotis intima media vastagságának csökkentése, a hosszú távú kombinációs kezelés csökkentette a kardiovaszkuláris rizikót (28).

Az ARBITER 6 HALTS- (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol-HDL and LDL Treatment Strategies) tanulmányban 315 ISZB-s, vagy kardiovaszkuláris kockázat szempontjából ISZB ekvivalens beteget vontak be, akik LDL-koleszterin értéke 2,6 mmol/l-nél kisebb, valamint a HDL-koleszterinszint férfiaknál 1,3 mmol/l, nőkben 1,4 mmol/l alatt volt. A statin monoterápiát kiegészítették az LDL-koleszterinszint csökkentése érdekében ezetimibbel, a HDL-koleszterin emelésére niacin ER 1000 mg-mal, amit 2000 mg/nap dózissal titráltak. A 14 hónapos követés után a statin+nikotinsav csoportban szignifikánsan kedvezőbb változást (regressziót) értek el a carotis intima media vastagságban, mint a statin+ezetimib csoportban, ami a több támadáspontú, az LDL-koleszterinszint mellett a másik két lipidparaméterre, a HDL-koleszterin-, és trigliceridszintre is irányuló kezelés fontosságát emeli ki (29).

A statinok, mint elsőnek választandó lipidcsökkentő szerek mellé adott elhúzó hatású nikotinsav klinikai végpontokra kifejtett hatásának vizsgálatára több nagy érdeklődéssel kísért tanulmány van folyamatban. A 2005 szeptemberében indult AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High TG and Impact on Global Health Outcomes) studyban 3300 vaszkuláris betegségben szenvedő férfi és nőbeteget vizsgálnak 4 éves követési idővel. A kiindulási trigliceridérték 1,7 mmol/l felett, a HDL-koleszterinszint 1 mmol/l alatt van. Niacin ER 2000 mg és simvastatin 40 mg kombinációs kezelés hatását hasonlítják össze a simvastatin monoterápiáival. Az elérendő LDL-célérték 2,1 mmol/l, a primer végpont az első nagy kardiovaszkuláris esemény (30).

A simvastatin+niacin (+laropiprant) kezelés hatékonyságát mérik fel az első major kardiovaszkuláris eseményre a HPS2-THRIVE- (Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) tanulmányban, amelybe 20 000 atero-

szklerotikus beteget vonnak be. A vizsgálat indulása 2007-ben volt, és 4 éves követést terveznek.

AZ ELYNÚJTOTT HATÁSÚ NIKOTINSAV MELLÉKHATÁSA A KIVÖRÖSÖDÉS

Az elnyújtott hatású nikotinsav igen kedvező lipidhatásai dóziszfüggőek (2. ábra), a javasolt adag napi 2 gramm. Erre a szintre fokozatos dózisemeléssel célszerű eljutni, ami 4 hetes lépésekben végezve, minimum 12 hetet vesz igénybe. A dózistitrlás során az emelést a mellékhatások gyakran nehezítik, a betegek nemritkán abbahagyják a kezelést még a maximális dózis elérése előtt. A szedést elkezdők közül kevesebb mint 8% éri el 1 év alatt a javasolt 2 g-os fenntartó dózist, a többség 1 g alatt marad, ami az optimálisnál rosszabb hatást eredményez. Megfigyelések szerint 2-4 hét után az 500 mg-nál magasabb dózist már csak a betegek 39%-a szedi (31). Az abbahagyás vagy a dózistitrlás elmaradásának legfőbb oka a kivörösödés súlyossága (minimum 40%-ban jelentkezik kivörösödés, és a betegek kb. 30%-án a közepesnél súlyosabb tünetek figyelhetők meg az obszervációs vizsgálatokban). A betegeknek mintegy 80%-a hagyja ki vagy veszi be később a niacin dózist, és ez sokkal fokozottabban igaz azokra, akinek súlyos vagy extrém súlyos fokú kivörösödési tünetei vannak. Többváltozós regresszióval arra következtettek, hogy a kivörösödési tünetek súlyossága az abbahagyás erős prediktora volt a kivörösödés hiányához képest (súlyos fokú: OR 3,2, 95% CI 1,4–7,2; extrém fokú: OR 11,3; 95% CI 4,2–30,4) (32). A fokozatos titrlás mellett aszpirin javasolt a kivörösödés enyhítésére, azonban a javasolt dózisban adott aszpirin (325 mg) a gasztrointesztinális mellékhatások fokozódásával jár (33).

A niacin okozta kivörösödést (flushing) elsősorban a bőrben felszabaduló prosztaglandin D2 (PGD2) mediálja. A G proteinnel kapcsolt PGD2 receptornek két altípusa van, a DP1 és a DP2. Állatkísérletes modellek genetikai és farmakológiai vizsgálata kimutatta, hogy a niacin által indukált vazodilatációban a DP1 játszik alapvető szerepet. (Az aszpirin, a COX-2-gátlók és a nemszteroid-gyulladáscsökkentők (NSAID) ismerten

gátolják számos prosztaglandin termelését, amivel a kivörösödés kialakulására is kedvező hatást fejtenek/fejthetnek ki.) A laropirant a DP1 receptor erős és szelektív antagonistája, amely specifikusan a PGD2 DP1-re gyakorolt hatását blokkolva gátolja a niacin indukálta kivörösödést (34).

A laropirant 20 mg számottevően gátolja a niacin alkalmazásával járó nemkívánatos kivörösödést, s így elvileg lehetővé teszi, hogy több beteg érje el a niacin hatásos, 2 g-os dózist egy egyszerűsített titrálás alkalmazásával. A laropirant csak a kivörösödést gátolja, a többi, a niacin-készítményekre jellemző nemkívánatos esemény (tápcsatornai panaszok, valamint az AST, az ALT, az éhgyomri vércukorszint, a húgysavszint, illetve a kreatinkináz emelkedés) gyakorisága változatlan marad.

A jelen lipidszintcsökkentő kezelési gyakorlat hatékonysága a kardiovaszkuláris végpontok csökkentésében vitathatatlan. Ugyanakkor a betegek jó részében nem elégséges a folytatott terápia. Egyrészt további erőfeszítéseket kell tenni az LDL-koleszterinszint célértékek elérésére, aminek útja a nagyobb hatékonyságú statinok és a statin+ezetimib kombináció gyakoribb alkalmazása. Másrészt a továbblépésben szükség van a reziduális kardiovaszkuláris rizikó csökkentésére, azaz a triglicerid-, és HDL-koleszterinszint optimalizálására. Erre alkalmas a statin (+ezetimib) terápia mellé fibrát vagy elhúzódot hatású nikotinsav adása. A fibrátok közül a statinokkal való kedvező kombinációs tapasztalatok miatt a fenofibrát adása ajánlott. Az ACCORD-Lipid diabéte-

szes betegein egy előre meghatározott alcsoportban (amikor a trigliceridszint 2,3 mmol/l felett és a HDL-koleszterin 0,88 mmol/l alatt volt), a nemhalálos miokardiális infarktus, a nemhalálos stroke és a kardiovaszkuláris halál előfordulása 31%-kal csökkent (35). A nikotinsavnak öt évtizedes terápiás múltja van, ismertek kedvező lipid, valamint morbiditást és mortalitást csökkentő hatásai. Legkedvezőtlenebb mellékhatása az életminőséget negatívan befolyásoló kivörösödés, amit a laropirant az esetek jelentős részében kiküszöböl (36). Nikotinsav tartalmú modern készítmény nálunk egyelőre nincsen forgalomban, ennek bevezetése, a szer antiateroszklerotikus és klinikai végpontcsökkentő hatásának ismeretében, célszerű lenne.

IRODALOM

- LaRosa JC. Low-density lipoprotein cholesterol reduction: the end is more important than the means. *Am J Cardiol* 2007; 100: 240–242.
- Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe. The Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1389–1399.
- Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, et al. Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során – Magyarország 2004. *Orv Hetil* 2005; 146: 147–152.
- Zámolyi K, Reiber I, Kalina Á. A lipidterápia valósága – Reality 2004 versus 2007. *Metabolizmus* 2008; 6 (Suppl C): C3–6.
- Paragh Gy, Márk L, Zámolyi K, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Hungary: The Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) Study. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 647–660.
- Reiber I, Paragh Gy. Hol járunk a lipid célértékek elérésében – a magyar MULTI GAP (MULTI Goal Attainment Problem). Egy újabb vizsgálat eredményei a lipidcsökkentő kezelés alkalmazásáról, hatékonyságáról. *Metabolizmus* 2009; 7 (Suppl E): 3–10.
- Hermans MP, Cabezas MC, Strandberg T, et al. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 445–454.
- Mark L, Paragh Gy, Karadi I, et al. Changes in attainment of lipid goals by general practitioners and specialists in patients at high cardiovascular risk in Hungary during 2004–2008. *Arch Med Sci* 2010; 6: 695–700.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Egyre „célrátörőbb” lipid terápiás szokásaink – a magyar MULTI GAP 2010 eredményei. *Orvosi Hetilap* 2011; 152: 822–827.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Gould AL, Davies GM, Alemao E, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: Meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 2007; 29: 778–794.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–219.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–730.
- Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 631–636.
- Márk L, Kiss Z, Nagy L, et al. Az LDL-koleszterinszint csökkentésén túl: a HDL-koleszterin és trigliceridszintek alakulása nagy kockázatú betegek körében. *Metabolizmus* 2009; 7: 33–38.
- Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1100–1105.
- Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin accelerates intracellular ApoB degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (HepG2) cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (4): 1051–1059.
- McCormack PL, Keating GM. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005; 65: 2719–2740.
- Pike NB. Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *J Clin Invest* 2005; 115 (12): 3400–3403.
- Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360–381.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–1255.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–1298.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583.
- Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis

- progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512–3517.
28. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2243–2250.
29. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2721–2726.
30. Cannon CP. Combination therapy in the management of mixed dyslipidaemia. *J Intern Med* 2008; 263: 353–365.
31. Kamal-Bahl SJ, Burke TA, Watson DJ, et al. Dosage, titration, and gaps in treatment with extended release niacin in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1817–1821.
32. Kamal-Bahl S, Watson D, Ambegaonkar B. Patients' experiences of niacin-induced flushing in clinical practice: a structured telephone interview. *Clin Ther* 2009; 31: 130–140.
33. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183–1187.
34. Lai E, Wenning LA, Crumley TM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a prostaglandin D2 receptor antagonist. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 840–847.
35. The ACCORD Study Group: Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
36. Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, et al. Effects of laropiprant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 101: 625–630.